

Nuspojave antidepresiva

Suzana Uzun^{1,2}, Oliver Kozumplik^{1,2}, Miro Jakovljević^{3,4}, Dorotea Muck-Šeler⁵, Nela Pivac⁵

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

³Klinika za psihijatriju, KBC Zagreb, Rebro

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁵Institut Ruđer Bošković, Zagreb

SAŽETAK Depresivni poremećaj predstavlja jednu od najjačih duševnih patnja. Osoba koja boluje od depresije duboko pati, sve njezine funkcije su promijenjene, ništa je ne veseli i nerijetko je suicidalna. Racionalna psihofarmakoterapija uključuje racionalne kombinacije lijekova koji imaju sinergistički terapijski učinak, smanjuju izraženost i broj nepoželjnih nuspojava, pokrivaju sve aspekte kliničke slike i dovode do brzog poboljšanja i zadovoljavajuće remisije. Za odabir prikladnog antidepresiva, uz njegovu je učinkovitost važan i profil nuspojava koji utječe na primjenu lijeka i suradljivost bolesnika. Upravo stoga je važno na vrijeme prepoznati nuspojave. Jednako je važno da i bolesnik bude upoznat s mogućnošću razvoja i vrstom nuspojava vezanim uz terapiju antidepresivima, kako bi ih što ranije prepoznao te potražio stručnu liječničku pomoć. Nove spoznaje o biologiji depresije, farmakogenomike i neuroplastičnosti obećavaju uskoro antidepresive s novim mehanizmima djelovanja, koji će biti još učinkovitiji i sigurniji, ali i bolje mogućnosti produbljenja spoznaja biologije depresija, što će biti osnova za nove klasifikacije depresivnih i anksioznih poremećaja.

KLJUČNE RIJEČI antidepresivi; depresija; farmakoterapija; nuspojave

Depresija je udružena s mnogo različitih tipova simptoma koji mogu uzrokovati različite prezentacije bolesti u svakog pojedinca.¹ Osoba koja boluje od depresije duboko pati, sve njezine funkcije su promijenjene, ništa je ne veseli i nerijetko je suicidalna. Ta činjenica obavezuje sve zdravstvene djelatnike da na području liječenja tih bolesnika budu maksimalno osposobljeni. Liječenje oboljelih od depresije zahtijeva kontinuiranu educiranost, jer je razvoj znanosti na tom području vrlo brz.²

DEPRESIVNI POREMEĆAJ: BIOLOŠKE OSNOVE I LIJEČENJE

Istraživanja su pokazala da je etiologija depresije vrlo složena i uključuje velik broj neurobioloških i genetičkih čimbenika na koje djeluju i čimbenici iz okoline. Razvoj depresije se povezuje s promjenama aktivnosti neurotransmitorskih sustava, prvenstveno serotonin-skog, noradrenalskog, u manjoj mjeri dopaminskog i njihovih receptora. Budući da je depresija složeni poremećaj, dosadašnja istraživanja genetičke podloge depresije su uputila na to da ne postoji samo jedan specifičan gen koji bi bio odgovoran za razvoj depresije, nego se pretpostavlja da su interakcije različitih gena i čimbenika iz okoline (stres, rano traumatsko isku-

stvo) povezani s razvojem depresije.³ Klasična teorija o neurobiološkoj podlozi depresije uključuje smanjenu koncentraciju monoaminskih neurotransmitora. Zbog tog saznanja su svi poznati antidepresivi dizajnirani na način da povećavaju koncentraciju tih neurotransmitora u mozgu, bilo pomoću blokade razgradnje ili blokade ponovnog unosa različitih neurotransmitora u neuron, kako bi se održala veća koncentracija tih neurotransmitora. Međutim, budući da su do sada poznati antidepresivi relativno slabije učinkoviti, jer je poznato da samo 1 od 3 depresivne osobe reagira na prvo antidepresivno liječenje, samo 2 od 3 depresivne osobe dobro odgovaraju na ponovljeno liječenje, samo 50% osoba pokazuje potpunu remisiju iako se u 80% osoba popravi klinička slika, traže se novi neuronski krugovi i mehanizmi koji su odgovorni za razvoj depresije. Regije odgovorne za razvoj depresije su hipokampus, prefrontalni korteks, nukleus akumbens, amigdala i hipotalamus (regije odgovorne za nagrađivanje, strah i motivaciju). Dopaminergički neuroni iz ventralnog tegmentalnog područja inerviraju nukleus akumbens, amigdalnu, prefrontalni korteks i druge limbičke strukture, dok nodarenalin iz lokus ceruleusa i serotonin iz jezgara rafe inervira ostale regije važne za razvoj depresije.³ Razvoj depresije se povezuje i s promjenama u neurotrofnim čimbenicima, kao što je moždani neurotrofni čimbenik ili BDNF

(engl. *brain-derived neurotrophic factor*). Ta se teorija temelji na nalazima koji pokazuju povećanu koncentraciju BDNF-a nakon primjene antidepresivnih lijekova.³ Taj se porast tumači činjenicom da je BDNF povezan sa serotoninom jer se njegova ekspresija odvija preko različitih proteina signalnog puta vezanog za ciklički adenozin monofosfat (cAMP), a koji se regulira pomoću serotonina. Dugotrajna primjena antidepresivnih lijekova povećava koncentracije proteina ovisne o cAMP-u u hipokampusu što potvrđuje važnu ulogu BDNF-a u depresiji.⁴ Depresija je povezana i s neuroanatomskim promjenama. Pokazano je kako su određene moždane regije, kao što je dorzolateralni prefrontalni korteks, u depresivnih bolesnika smanjene, i pronađena je slabija gustoća neurona i smanjen broj sinapsi u odnosu na iste regije u zdravih ispitanika. Pretpostavlja se da su za te promjene odgovorni, osim čimbenika iz okoline, i određeni geni i transkripcijski faktori koji su povezani s funkcioniranjem sinapsi i interakcijama između neurona. Naime, signalni putevi u regijama odgovornim za emocije i kognitivne funkcije poremećeni su kod aktiviranja određenih transkripcijskih faktora. Transkripcijski faktori su proteini koji se vežu na DNK drugih gena i reguliraju njihovu ekspresiju na način da je povećavaju ili smanjuju.^{4,5} U uzorcima moždanog tkiva uzetih post mortem, pokazano je da dolazi do smanjene ekspresije oko 30% gena koji su povezani sa sinaptičkim funkcijama u depresivnih bolesnika u odnosu na nedeprativne ispitanike, od kojih je nekoliko gena vezano za sinaptičke funkcije bilo značajno smanjene ekspresije u prefrontalnom korteksu depresivnih u odnosu na nedeprativne osobe. To je smanjenje bilo izazvano transkripcijskim faktorom GATA1, koji je kao represor smanjio ekspresiju tih gena i radi toga reducirao povezanost između neurona te na taj način povećao depresivno ponašanje.⁵ Ti podaci nude potpuno novi pristup liječenju depresije

i to pomoću lijekova koji bi mogli povećati sinaptičku plastičnost i povezanost.

Novo spoznaje o biologiji depresije, farmakogenomike i neuroplastičnosti obećavaju razvoj novih antidepresiva s novim mehanizmima djelovanja, koji će biti još učinkovitiji i sigurniji, ali će ponuditi i produbiti spoznaje o biološkoj podlozi depresija, što će biti osnova za nove klasifikacije depresivnih i anksioznih poremećaja na principima strukturne validnosti.⁶ Shema etiologije i neurobiologije depresije prikazana je na slici 1.

Uspješna antidepresivna terapija temelji se na racionalnom, kreativnom, sistemskom i holističkom mišljenju i procesiranju informacija, a ne samo na statističkom mišljenju i terapijskim algoritmima. Racionalna psihofarmakoterapija uključuje racionalne kombinacije lijekova koji imaju sinergistički terapijski učinak, smanjuju izraženost i broj nepoželjnih nuspojava, pokrivaju sve aspekte kliničke slike i dovode do brzog poboljšanja i zadovoljavajuće remisije.⁷

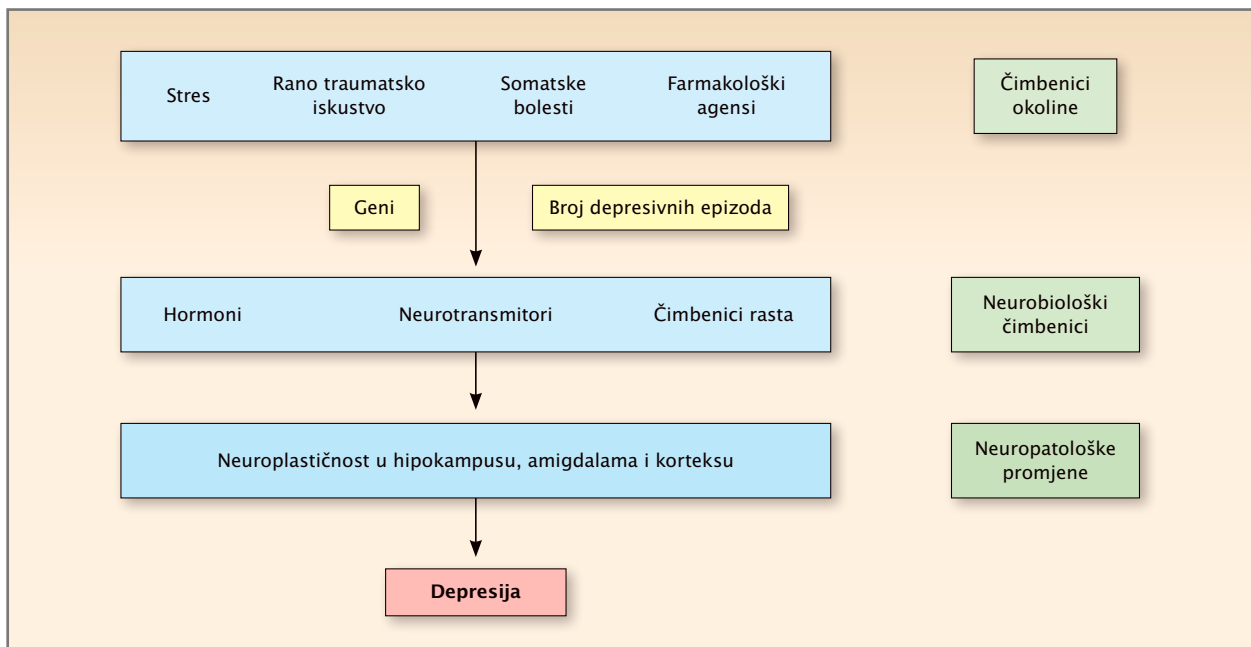
Uz stručnost i iskustvo liječnika, poznavanja farmakodinamike i farmakokinetike antidepresiva^{8,9}, te rezultata kontroliranih dvostruko slijepih, ali i pragmatičnih i naturalističkih studija, što omogućuju racionalan izbor antidepresivne terapije, iznimno je važno kreiranje terapijskog konteksta u kojemu će primijenjena farmakoterapija ostvariti optimalni učinak.

Za odabir prikladnog antidepresiva uz njegovu je učinkovitost važan i profil nuspojava koji utječe na primjenu lijeka i suradljivost bolesnika, što potvrđuju i rezultati brojnih istraživanja.^{2,10,12}

NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA

Nuspojava lijeka podrazumijeva svaku štetnu, neželjenu pojavu pri uporabi lijeka primijenjenog u skladu s uputama koje se prilažu uz lijek, a koje su Zakonom

SLIKA 1. Etiologija i neurobiologija depresije



propisane. Nuspojave lijeka značajno utječu na kvalitete života, te obiteljsko i radno funkcioniranje. Također, značajno utječu na suradljivost bolesnika i prihvaćanje terapijskog procesa.¹²

Sedacija je najčešća nuspojava tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva. Amitriptilin, trimipramin i doksepin imaju najjači sedirajući učinak.¹³ Antikolinergični učinci u obliku suhih usta, opstipacije, zamagljenog vida i retencije urina javljaju se najviše tijekom terapije amitriptilinom, imipraminom te klomipraminom.

Najčešći autonomni učinak tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva jesu ortostatska hipotenzija, vrtoglavica, znojenje, palpitacije i povišen krvni tlak. Maprotilin može izazvati grčeve ukoliko se doza poveća prebrzo ili se tijekom duljeg vremena uzima visoka doza. Klomipramin može sniziti prag za grčeve. Retencija urina opisana je u muških pacijenata tijekom tretmana reboksetinom.^{12,13}

Tijekom terapije SIPPS-om mogu se pojaviti: gubitak apetita, mučnina, povraćanje, opstipacija i proljev.¹²

Promjene tjelesne težine i metaboličke promjene. Tijekom liječenja tricikličkim i tetracikličkim lijekovima (klomipramin, maprotilin) zabilježen je porast tjelesne težine. Pri terapiji fluoksetinom može se pojaviti gubitak na tjelesnoj težini.¹²

Promjene u elektrokardiogramu i kardiovaskularne nuspojave. Triciklički (TCA) i tetraciklički antidepresivi mogu izazvati tahikardiju, zaravnjenje T-valova, produženje QT-intervalu i depresiju ST-segmenta. Ovi lijekovi produljuju vrijeme provođenja pa je zato njihova uporaba kod bolesnika s već postojećim problemima provođenja kontraindicirana.¹⁴

Seksualne nuspojave. Seksualne disfunkcije nastale tijekom terapije sa SIPPSS-om javljaju se u 30 do 50% bolesnika. Hiperprolaktinemija je nuspojava koje se često javlja kod terapije sa SIPPSS-om. Dokazano je da fluvoksamin dovodi do povećanja koncentracije serumskog prolaktina, a slučajevi galaktoreje zabilježeni su tijekom terapije klomipraminom, amoksapinom i fluoksetinom.^{15,16} Podaci pokazuju akutno i prolazno povišenje koncentracije prolaktina u plazmi tijekom liječenja moklobemidom.¹⁷ Tijekom terapije fluoksetinom zabilježeni su slučajevi hiperprolaktinemije i galaktoreje, te smanjenja libida. U kliničkoj studiji s paroksetinom zamijećen je poremećaj ejakulatorne funkcije, ali postoje i radovi koji opisuju učinak paroksetina u tretmanu prijevremene ejakulacije.¹⁸ Klinička istraživanja pokazala su da se seksualne disfunkcije u obliku poremećaja orgazma, ejakulacije i erektilne funkcije češće javljaju u terapiji venlafaksinom i klomipraminom u usporedbi s nefazodonom, mirtazapinom, bupropionom i moklobemidom.¹⁹⁻²¹ U terapiji sertralinom može se javiti poremećaj u obliku odgođene ejakulacije.²² Prijapizam je zabilježen pri terapiji citalopramom, nefazodonom, trazodonom i imipraminom.^{23,24} TCA uzrokuje poremećaj erektilne i ejakulatorne funkcije, a rezultati kliničkih istraživanja nisu pokazali značajne razlike među pojedinim TCA.²⁵

Poremećaji pokreta. Ekstrapiramidni simptomi (EPS) najčešće uključuju tremor, rigor, distoničke re-

akcije i akatiziju, te kao najteži oblik EPS-a, tardivnu diskineziju (TD).

Tremor se očituje nevoljnim mehaničkim oscilacijama dijelova tijela (npr. ruku), kao rezultat recipročno inerviranih antagonističkih mišića.

Rigor se očituje mišićnom ukočenošću pri čemu može biti izražen fenomen zupčanika.

Simptomi parkinsonizma su mišićni tremor, ukočenost (rigidnost po tipu olovne cijevi), rigidnost po tipu zupčanika, otežan hod, pognuto držanje i slinjenje.

Distoničke reakcije javljaju se u prvih nekoliko sati ili dana liječenja, a posljedica su sporih, trajnih mišićnih kontrakcija ili spazama, koji mogu dovesti do nevoljnih pokreta.

Akatizija predstavlja subjektivni osjećaj nelagode u mišićima, te dovodi do psihomotornog nemira, a u težim slučajevima i do agitacije bolesnika. Karakteristično je da su simptomi primarno motorički i bolesnik ih ne može kontrolirati svojom voljom. TD karakterizira nevoljni koreiformni, atetotični ili ritmični pokreti jezika, čeljusti ili ekstremiteta, koji su prisutni najmanje četiri tjedna.^{12,13}

Pojava EPS-a uočena je tijekom terapije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SIPPS).¹² Nuspojava u obliku tremora opisana je u terapiji tianeptinom, sertralinom, paroksetinom, fluvoksaminom i fluoksetinom, dok se tijekom terapije nefazodonom tremor vrlo rijetko javlja.^{13,24} Pri terapiji amoksapinom mogu se pojaviti parkinsonizam, akatizija i TD.²⁶ Uz terapiju dezipraminom i protilinom mogu se javiti psihomotorička agitacija, tremor te mioklonički trzaji.²⁵

Serotoninski sindrom. Ako se istodobno daje SIPPSS s inhibitorima monoamino oksidaze (IMAO), SIPPSS, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI) i triptofan, te kada se SIPPSS međusobno kombinira može se razviti serotoninski sindrom. Navedeni sindrom uključuje GI-simptome, te neurološke, kardiovaskularne, psihijatrijske i ostale nuspojave. GI-simptomi uključuju abdominalne kolike, nadutost i dijareju. Neurološki simptomi odnose se na mioklonuse, uznemirenost, dizariju, poremećaj koordinacije i glavobolju. Kardiovaskularni simptomi uključuju tahikardiju, hipotenziju ili hipertenziju, a može doći i do kardiovaskularnog kolapsa i smrti bolesnika. U psihičkom statusu može doći do poremećaja raspoloženja u vidu hipomanog ili disforičnog raspoloženja, bijega ideja, poremećaja govora, konfuzije i dezorijentacije. U kliničkoj slici navedenog sindroma može se javiti poremećaj regulacije tjelesne temperature i hiperrefleksija.^{13,14}

ZAKLJUČAK

Bolje razumijevanje neurobioloških supstrata, neuralnih krugova u mozgu i regija koje su odgovorne za regulaciju i promjenu raspoloženja i ostalih karakterističnih simptoma depresije, ali i bolje razumijevanje specifičnih gena odgovornih za povećani rizik i/ili otpornost za

nastanak depresije, doprinijet će razvoju novih kvalitetnijih i efikasnijih lijekova, smanjenju nuspojava, ali i ponuditi moguće strategije za prevenciju depresije.⁴ Kada je riječ o nuspojavama antidepresiva, posebno je važna

edukacija bolesnika, razgovor i liječnikovo upozorenje o mogućnosti razvoja nuspojava, njihovom značenju i ulozi u terapijskom procesu, kao i njihovom utjecaju na suradljivost i kvalitetu života bolesnika.

Antidepressive agents adverse effects

SUMMARY *Depressive disorder is one of the most intense mental sufferings. A person that has depression suffers deeply and all his functions are altered, a person feels no joy in life and is frequently suicidal. Rational psychopharmacotherapy involves rational combinations of medication that has synergistic therapeutic effects, reduce expression and the number of side-effects, cover all aspects of clinical picture and lead to fast and successful remission. For the selection of suitable antidepressant drug, besides its efficacy, the side-effect profile is very important since it affects the application of medication and the compliance of a patient. In line with this, it is important to recognize side-effects on time. It is also equally important to familiarize the patients with possible development and kind of side-effects related to antidepressant therapy, in order to early recognize them and to ask for the professional medical help. Novel knowledge in biology of depression, pharmacogenomics and neuroplasticity soon promises antidepressive agents with new mechanism of action, with higher efficiency and safety, but also better opportunities in deepening the understanding of the biology of depression that might be basis for new classification of depressive and anxiety disorders.*

KEY WORDS antidepressive agents; depression; drug therapy; adverse effects

LITERATURA

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.
2. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Landis H. Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Br J Psychiatry*. 1982;141(4):377–86.
3. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34(1):13–25.
4. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(7):597–606.
5. Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, et al. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med*. 2012;18(9):1413–7.
6. Folnegović-Šmalc V, Folnegović Grošić P, Henigsberg N, et al. Farmakoterapija depresija. *Medicus*. 2004;13(1):31–9.
7. Jakovljević M. Depresivni poremećaji – Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente d.o.o.; 2004.
8. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
9. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Essentials of Clinical Psychopharmacology. Washington: American Psychiatric Publishing; 2006.
10. Demyttenaere K, Huygens R, Van Bugghout R. Tamsulosin as an effective treatment for reboxetine-associated urinary hesitancy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16(6):353–5.
11. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*. 1999;57(4):507–33.
12. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
13. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Makarić G, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave antidepresiva i interakcije s lijekovima iz drugih skupina. *Medicus*. 2004;13(1):69–75.
14. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, 30th Anniversary Edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
15. Juruena MF, Pires ML, Calil HM. Moclobemide effects on prolactin plasma levels in healthy individuals: the hormonal increase induced by a single dose is maintained during a 4-week period of drug intake. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(6):317–21.
16. Ludovico GM, Corvasce A, Pagliarulo G, Cirillo-Maruccio E, Marano A, Pagliarulo A. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation. *Br J Urol*. 1996;77(6):881–2.
17. Beaumont G. Sexual side-effects of clomipramine (Anafranil). *J Int Med Res*. 1977;5(Suppl 1):37–44.
18. Mimica N, Uzun S, Folnegović-Šmalc V, Markan-Šošić V, Ljubin T. Sertraline: a novel antidepressant with broad treatment spectrum. *Period Biol*. 2001;103:301–8.
19. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10 Suppl 4:37–45.
20. Berk M, Acton M. Citalopram-associated clitoral priapism: a case series. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(2):121–2.
21. Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Buijs PJ. Nefazodone-induced clitoral priapism. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(4):257–8.
22. Apelland T, Gedde-Dahl T, Dietrichson T. Serotonin syndrome with fatal outcome caused by selective serotonin reuptake inhibitors. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1999;119(5):647–50.
23. Lheureux P, Penalzoza A, De Cottenier V, Ullmann U, Gris M. Serotonin syndrome. *Rev Med Brux*. 2002;23(5):422–8.
24. Janicak PG, Preskorn SH, Davis JM, Ayd FJ Jr. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 3. ed. Chicago: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
25. Dent LA, Brown WC, Murney JD. Citalopram-induced priapism. *Pharmacotherapy*. 2002;22(4):538–41.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Suzana Uzun, prim. dr. med.
Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju, Psihijatrijska bolnica Vrapče
Bolnička cesta 32, 10000 Zagreb
E-mail: suzana.uzun@gmail.com
Telefon: +385 1 3780 682